ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 15194— 2007

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*

Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание стандартных образцов

ISO 15194:2002
In vitro diagnostic medical devices — measurement of quantities in samples of biological origin — description of reference materials
(IDT)

Издание официальное

БЗ 7—2007/198

Москва
Стандартинформ
2008

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова на основе собственного аутентичного перевода стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 466 «Медицинские технологии»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 декабря 2007 г. № 532-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 15194:2002 «Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание референтных материалов» (ISO 15194:2002 «*In vitro* diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Description of reference materials»).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ Р 1.5 (подраздел 3.5).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, сведения о которых приведены в дополнительном приложении В

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2008

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Нормативные ссылки . . . 1
3 Термины и определения . . . 1
4 Классификация и наименование стандартных образцов . . . 2
4.1 Описание свойств стандартных образцов . . . 2
4.2 Система . . . 2
4.3 Компонент (компоненты) . . . 3
4.4 Род величины (величина в общем смысле) . . . 3
4.5 Числовое значение . . . 3
4.6 Единица измерения . . . 4
4.7 Построение общепринятых обозначений и рабочих наименований . . . 4
4.8 Рабочие наименования . . . 4
5 Описание стандартного образца . . . 4
5.1 Разделы описания . . . 4
5.2 Предостережения о рисках и меры безопасности . . . 5
5.3 Введение . . . 5
5.4 Область применения . . . 6
5.5 Терминология . . . 6
5.6 Обоснование выбора . . . 6
5.7 Общие характеристики . . . 6
5.8 Специфические характеристики . . . 7
5.9 Подтверждение . . . 8
5.10 Предполагаемое использование . . . 9
5.11 Инструкция по применению . . . 10
5.12 Поставщик . . . 10
5.13 Библиография . . . 10
5.14 Приложения . . . 11
5.15 Данные о разрешении и пересмотре . . . 11
6 Маркировка . . . 11
7 Сертификат . . . 11
8 Вложение в упаковку . . . 12
Приложение А (справочное) Образцы свойств, отличных от величин . . . 13
Приложение В (справочное) Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации международным стандартам . . . 14
Библиография . . . 15

Введение

Система референтных измерений необходима для получения таких результатов измерений для научных, технологических и практических целей, которые достоверны, сравнимы и прослеживаются до эталонов наивысшего метрологического уровня.

Стандартными образцами являются вещества, используемые для получения такой прослеживаемости, несмотря на время, расстояние и различия методик выполнения измерения. Стандартный образец должен быть снабжен документацией, содержащей описания, результаты измерений, инструкции по применению, данные о стабильности и условиях хранения. Настоящий стандарт определяет содержание и формат такой поддерживающей документации.

Стандартные образцы используются для одной из трех основных целей:

1) калибровки значений, выдаваемых измерительной системой или приписанных другому стандартному образцу;

2) подтверждения или контроля правильности значений, измеренных в конкретной лаборатории или группе лабораторий;

3) оценки эксплуатационных характеристик новой методики измерения.

Максимально приемлемая неопределенность измерения значения, приписанного стандартному образцу, зависит от требований к результатам методики измерения.

Поскольку правильное применение стандартного образца обусловлено его описанием, необходимо следовать указаниям прилагаемой к нему документации.

Преимущества наличия стандартов приведены в [1].

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*

Измерение величин в пробах биологического происхождения. Описание стандартных образцов

In vitro diagnostic medical devices. Measurement of quantities in samples of biological origin. Description of reference materials

Дата введения — 2009—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к содержанию и построению описаний стандартных образцов. Они применимы к стандартным образцам наивысшего метрологического порядка, классифицируемым как первичные и вторичные эталоны, применяемым как калибраторы либо контрольные материалы для референтных методик выполнения измерений. Настоящий стандарт не применяется к стандартным образцам, входящим в состав измерительных систем для диагностики *in vitro*.

Настоящий стандарт содержит инструкции по сбору основных данных для определения и представления приписанного стандартному образцу значения величины.

Настоящий стандарт также устанавливает содержание сертификата.

Настоящий стандарт не применяют к процессам производства стандартных образцов.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие международные стандарты:

ЕН 375:1992 Системы диагностики *in vitro*. Требования к маркировке реагентов для диагностики *in vitro* для профессионального использования

ИСО 31:1992 Величины и единицы

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по [2], а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **первичный эталон** (primary measurement standard): Эталон, утвержденный или широко признанный как обладающий наивысшими метрологическими свойствами, воспроизводимое значение которого принято без сравнения с другими эталонами той же величины [2].

Примечание 1 — Понятие первичного эталона применимо как для основных, так и для производных величин.

Примечание 2 — Слово «measurement» было включено в термин для согласования с целью применения эталона.

Примечание 3 — Эталоны включают в себя стандартные образцы.

3.2 **вторичный эталон** (secondary measurement standard): Эталон, значение воспроизводимой величины которого устанавливается в результате сличения с первичным эталоном той же величины [2].

Примечание 1 — Слово «measurement» было включено в термин для согласования с целью применения эталона.

Примечание 2 — Эталоны включают в себя стандартные образцы.

Издание официальное

3.3 **матрица (материальной системы)** (matrix (of a material system)): Все компоненты материальной системы за исключением аналита.

3.4 **матричный эффект** (matrix effect): Влияние свойства пробы, независимое от присутствия аналита, на измерение и, тем самым, на значение измеряемой величины.

Примечание 1 — Заданной причиной матричного эффекта является влияющая величина.

Примечание 2 — Матричный эффект зависит от детальных стадий измерения, описанных в процедуре измерения.

Пример — На измерение концентрации количества вещества натрия в плазме пламенной эмиссионной спектрометрией может повлиять вязкость пробы.

3.5 **коммутабельность материала** (commutability of a material): Способность материала проявить те же количественные взаимоотношения между результатами измерений в данной совокупности методик, предназначенных для измерения той же величины, что и между ожидаемыми взаимоотношениями, полученными теми же методиками при исследовании других соответствующих материалов.

Примечание — Для стандартных образцов, используемых для калибровки методик измерений, предназначенных для биологических проб, «другие соответствующие типы материалов» включают в себя большое число проб от здоровых и больных конкретными болезнями лиц.

3.6 **отчет** (report): Документ, содержащий детальную информацию о стандартном образце, дополняющую имеющуюся в сертификате или во вкладыше в упаковке.

Примечание — Данная информация может касаться приготовления стандартного образца, методов измерения, факторов, влияющих на правильность, статистической обработки результатов и способа установления прослеживаемости.

4 Классификация и наименование стандартных образцов

4.1 Описание свойств стандартных образцов

Стандартный образец должен обладать свойствами, каждое из которых должно быть описано в соответствии со следующим содержанием:

a) система (то есть сам материал);
b) любой соответствующий (е) компонент (ы);
c) род величины (величина в общем смысле).

Если свойство является измеряемой величиной, оно должно иметь значение, эквивалентное:

a) числовому значению, умноженному на
b) единицу измерения.

Пример — Аттестованный стандартный образец (сертифицированный референтный материал) (BCR; CRM 303) — Кальций (II), концентрация количества вещества (восстановленного) c = = 2,472 ммоль/л (U = 0,019 ммоль/л; k = 2), где U является расширенной неопределенностью измерения при факторе покрытия k.

4.2 Система

4.2.1 Функция

Стандартный образец должен быть способен выполнять функции:

a) калибровочного материала (калибратора) — определять калибровочную функцию конкретной методики измерения (которая может быть также использована для калибровки другого стандартного образца) или

b) контрольного материала — оценивать аналитическую правильность или неопределенность измерения установленной или новой методики измерения в конкретной лаборатории или группе лабораторий.

В рамках конкретной измерительной системы в конкретной лаборатории стандартный образец может выполнять только одну из функций, заданных терминами «калибровочный материал» («калибратор») либо «контрольный материал».

4.2.2 Применение и разрешения

Применение и разрешения системы должны содержать следующую информацию:

a) о географической зоне применения (например международная, национальная, местная);

b) ответственном органе, выдавшем разрешение (например орган власти, учреждение, компания, лаборатория);

c) сертификации заявленных свойств.

Примечание — Ответственные органы в перечислении b) включают в себя Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ), Программу стандартов, измерений и исследований Европейской Комиссии, национальный метрологический институт, производителя отдельных стандартных образцов, специализированную медицинскую лабораторию. В перечислении c) некоторые значения свойств могут быть сертифицированы Программой стандартов, измерений и исследований Европейской Комиссии или Национальным институтом стандартов и технологий (NIST) США. Другие значения свойств могут быть приведены только для информации.

4.2.3 Иерархическое положение стандартных образцов высшего порядка в системе референтных измерений

Эталоны высшего порядка должны быть классифицированы в соответствии с их положением в системе референтных измерений для конкретной величины следующим образом:

а) первичный эталон (см. 3.1);

б) вторичный эталон (см. 3.2).

4.2.4 Идентификационный код (коды)

Стандартному образцу должен быть приписан идентификационный код. Если возможно, в описание стандартного образца должна быть включена идентификация лота.

4.2.5 Характеристики стандартного образца

Характеристики стандартного образца должны быть описаны в следующих терминах:

a) происхождение и природа исходного материала:

неорганический, органический, синтетический, натуральный, биологический установленного рода, например человеческий, свиной;

b) матрица:

- простая, если стандартный образец состоит из чистого компонента в хорошо определенной среде;
- сложная, если компонент представлен в частично известной среде, например в стабилизированной крови или сыворотке;

c) физическое состояние аналита в стандартном образце:

раствор, коллоид или взвесь;

d) физическое состояние стандартного образца:

твердое вещество, жидкость или газ;

e) гомогенность и фазы:

описание стандартного образца в терминах одной или нескольких индивидуальных гомогенных или негомогенных фаз, например, кровь может рассматриваться как комбинация гомогенной фазы плазмы и негомогенной фазы клеток.

4.3 Компонент (компоненты)

Компонент (ы) должен (ны) быть назван (ны) в соответствии с принятой международной номенклатурой, включая, например, любые необходимые указания элементарных частиц, относительной молекулярной массы или молярной массы, состояния окисления, множественных форм; для ферментов — номер в Классификации ферментов.

Примеры — Алифатический карбоксилат (C_{10} до C_{26}, неэстерифицированный), фибриноген (340000), железо (II+III), изофермент 1 лактатдегидрогеназы (ЕС. 1.1.1.27), основной фактор роста фибробластов (человеческий, рекомбинированная ДНК).

4.4 Род величины (величина в общем смысле)

Род величины (величина в общем смысле), например масса, количество вещества, числовая доля, концентрация вещества, должен быть установлен во всех случаях. Если не может быть выражено простое отношение между компонентом и системой, должна быть приведена ссылка на процедуру измерения.

Примечание 1 — Термин «величина в общем смысле» [2] означает то же, что Международная Федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) и Международный союз чистой и прикладной химии (IUPAC) обозначают как род величины.

Примечание 2 — Соответствующие наименования и символы для родов величины (величин в общем смысле) приведены в ИСО 31 и публикациях Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) и Международного союза чистой и прикладной химии (IUPAC).

4.5 Числовое значение

Число значащих цифр в результате исследования выбирают так, чтобы значащие цифры неопределенности измерения располагались на последнем или (если первая значащая цифра меры неопределенности 1 или 2) на двух последних местах. Числовые значения более чем с четырьмя цифрами по обе стороны от десятичной отметки должны быть расположены группами по три цифры слева или справа от нее.

4.6 Единица измерения

Избранной единицей измерения должна быть единица СИ или другая из международно признанных единиц.

Примечание — Всемирной организацией здравоохранения установлены некоторые внесистемные единицы, называемые международными единицами.

4.7 Построение общепринятых обозначений и рабочих наименований

Общепринятые (систематические) обозначение и значение должны состоять из элементов, указанных в 4.2—4.6, и быть приведены в содержании, в соответствии с пунктом 4.1.

Пример 1 — Первичный стандартный образец для калибровки/контроля (ВОЗ IS XXX; сертифицирован, лиофилизированный) — Компонент; род величины = (xxx ± xx) единица; средняя и расширенная неопределенность, приведенная в форме интервала, определенного для доверительной вероятности 0,95.

Пример 2 — Систематическое наименование калибратора для гематологического анализатора может быть:

Вторичный стандартный образец для калибровки (ответственный орган NN; продукт № YYYY) —

эритроциты; числовая концентрация = (xxx ± vv) единиц; средняя и расширенная неопределенность (уровень доверительной вероятности 0,95).

лейкоциты; числовая концентрация = (vvv ± zz) единиц; средняя и расширенная неопределенность (уровень доверительной вероятности 0,95).

тромбоциты; числовая концентрация = (zzz ± yy) единиц; средняя и расширенная неопределенность (уровень доверительной вероятности 0,95).

4.8 Рабочие наименования

Рабочее (тривиальное) наименование должно быть сконструировано исключением общепринятого наименования элементов, не являющихся необходимыми для понимания функции стандартного образца при измерении.

Пример 1 — Рабочее наименование для материала, приведенного в примере 1 к 4.7, может выглядеть следующим образом: ВОЗ (IS XXX) — Компонент.

Пример 2 — Рабочее наименование в общей форме для материала, приведенного в примере 2 к 4.7, может выглядеть следующим образом: Калибратор (ответственный орган NN; продукт № YYYY) — эритроциты, лейкоциты, тромбоциты;

или даже так: Калибратор (ответственный орган NN; продукт № YYYY) — клетки крови.

Рабочее наименование для соответствующего индивидуального продукта может быть представлено следующим образом: «Калибратор (компания NN; продукт № YYYY; серия № AAAA) — клетки крови».

5 Описание стандартного образца

5.1 Разделы описания

Описание стандартного образца наивысшего метрологического порядка должно включать в себя, по меньшей мере, элементы, обозначенные как обязательные (О) в таблице 1.

Примечание — Порядок элементов, перечисленных в таблице 1, может быть изменен и пополнен дополнительными разделами, например резюме, если это требуется.

Таблица 1 — Основные элементы описания стандартного образца наивысшего метрологического порядка

Элемент	Тип[1)]		Подраздел настоящего стандарта
	О	Д	
Титульный лист	С		—
Содержание		С	—
Предисловие	С		—
Риски и предостережения о безопасности	Н		5.2
Введение		С	5.3

Окончание таблицы 1

Элемент	Тип[1)]		Подраздел настоящего стандарта
	О	Д	
Наименование	Н		—
Область применения	Н		5.4
Термины и определения		Н	—
Символы и сокращения		Н	—
Терминология		Н	5.5
Обоснование выбора стандартного образца	С		5.6
Основные характеристики	С		5.7
Специфические характеристики	С		5.8
Подтверждение	С		5.9
Предполагаемое использование	С		5.10
Инструкции по применению	С		5.11
Поставщик	С		5.12
Библиография		С	5.13
Приложения		С	5.14
Данные	С		5.15

[1)] Обозначения типов разделов в настоящем стандарте: О — обязательные; Д — дополнительные; С — справочные; Н — нормативные.

5.2 Предостережения о рисках и меры безопасности

5.2.1 Должно быть привлечено внимание к любой опасности, связанной со стандартным образцом и его применением. Должны быть описаны все необходимые меры безопасности. Могут применяться национальные, региональные и местные нормы и правила безопасности.

5.2.2 Информация о рисках должна быть напечатана прописными буквами или выделена полужирным шрифтом:

a) непосредственно после названия стандартного образца, если опасность связана с самим стандартным образцом, например, стандартный образец представляет собой нативный материал человеческого происхождения, возможно, с наличием инфекционного агента (но с отрицательными результатами тестов на антитела к ВИЧ, поверхностный антиген вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита С), радиоактивный материал или карциноген;

b) в качестве предупреждения в инструкции по применению, например для измерения, при котором используется уравновешивание газов (образование аэрозоля CAVE).

Предостережения об опасности и меры безопасности не нумеруют.

Примечание — Тексты источников, информирующих об опасности, должны цитироваться.

5.3 Введение

Введение должно содержать расположенные в любом порядке следующие сведения:

a) наименования измеряемых величин, для измерения которых предполагается использование стандартного образца, с указанием системы, компонента и рода величины (величины в общем смысле);

b) описание стандартного образца в соответствии с разделом 4;

c) основания для выбора конкретного основного материала для стандартного образца и метода стабилизации (например бычий гемолизат, стабилизированный замораживанием);

d) методика (методики) референтного измерения иди другие методики измерения, использованные для приписывания значения стандартному образцу;

e) подтверждение, что соблюдены следующие требования к стандартному образцу:

- прослеживаемость до методики измерения или стандартного образца высшего метрологического порядка (если имеются);
- организация любых совместных исследований и оценка результатов, полученных при сертификационных исследованиях материала;

- число лабораторий, участвовавших в подобных исследованиях;
- число полученных при исследованиях результатов, отброшенных в соответствии с установленными правилами.

5.4 Область применения

Данный раздел должен содержать определение предмета документа с указанием области применения.

Примечание — Пункты раздела включают в себя:

a) используемую методику (методики) референтного измерения или используемый общепринятый метод измерения или методики измерения, для которых стандартный образец применяется;

b) методы измерения или методики измерения, для которых материал заведомо непригоден;

c) влияющие на стандартный образец величины, например лекарства, метаболиты, добавки, микробный рост;

d) информацию о важных требуемых процедурах предварительной обработки стандартного образца, которые не выполняются в отношении биологических проб в соответствии с заданной методикой измерения (например восстановление лиофилизированного материала).

5.5 Терминология

5.5.1 Общие требования

Данный раздел должен содержать описание понятий и терминов, приведенных в описании и незнакомых возможному пользователю или выбранных из ряда возможных в соответствии с особенностями данного стандартного образца.

Примечание — Подраздел «Терминология» является дополнением к разделу «Термины и определения» (см. таблицу 1) и иногда также к разделу «Символы и сокращения» (см. таблицу 1), а термины могут быть включены в любой из них или распределены по обоим разделам.

5.5.2 Номенклатура

Наименования измеряемых величин, а также их написание и структуру приводят в соответствии с последними рекомендациями авторитетных источников.

Наименования родов величин (величин в общем смысле), их символы и единицы измерения должны соответствовать международным стандартам серии ИСО 31 [3].

5.5.3 Рабочие наименования

В случае употребления рабочих наименований их приводят в скобках после первого упоминания в тексте общепринятого наименования.

5.6 Обоснование выбора

Производство и выбор стандартных образцов являются предметом многофакторной оптимизации и определяются клиническими потребностями, производственными возможностями, метрологическими потребностями, аналитическими проблемами, соображениями экономики, этики и безопасности, а также требованиями конечного использования. Эти обоснования должны быть приведены в описании стандартного образца.

5.7 Общие характеристики

5.7.1 Происхождение исходного материала должно быть установлено в соответствии с терминами по 4.2.5.

5.7.2 Должны быть указаны существенные детали относительно исходного материала, поскольку они влияют на свойства конечного продукта, например пол и возраст доноров, температура и длительность хранения сыворотки крови вместе со сгустком до их разделения, температура и время хранения сыворотки после отделения от сгустка. Должны быть учтены обусловленные санитарными правилами меры безопасности, например, при исследовании материала человеческого происхождения на поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С, антитела к ВИЧ и на другие маркеры инфекций, применительно к каждой взятой порции.

5.7.3 Должны быть описаны детали процедуры взятия пробы исходного материала. Должна быть указана процедура очистки исходного материала с контролем на загрязнения.

5.7.4 В описании стандартного образца должны быть заданы вещества и концентрации любых добавок.

Пример — Добавки к стандартным образцам, используемым в клинической лаборатории, включают в себя антикоагулянты, антиоксиданты, антимикробные средства, стабилизаторы, смачивающие средства, вещества, покрывающие поверхность шариков.

5.7.5 Физическое состояние и фазы стандартного образца должны быть установлены в соответствии с 4.2.5.

5.7.6 Должна быть заявлена оценка гомогенности внутри пробы и между пробами по отношению к минимальной аналитической порции (см. 5.9.2).

Пример — Аттестованный стандартный образец представляет собой порошок лиофилизированной ткани, помещенный во флакон. Его гомогенность внутри флакона была исследована в трех дублированных пробах, каждая массой 200 мг, взятых из материала в каждом из 20 флаконов. Межфлаконная вариация была исследована в одной пробе из каждого из 60 флаконов, выбранных из различных мест на лиофилизационной площадке. Инструкция по применению устанавливает, что «рекомендуемая масса минимальной аналитической порции должна быть 200 мг».

5.7.7 Если возможно, должна быть описана физическая форма стандартного образца, например форма, размеры, число образцов, число деталей.

Пример — Аттестованный стандартный образец, стеклянные фильтры для спектрофотометрии, предназначены в качестве эталонного источника для калибровки шкалы абсорбции спектрометров. Материал состоит из трех индивидуальных фильтров и одного пустого держателя фильтра размером 10 × 10 × 50 мм. Каждый фильтр имеет идентификационный номер. Верхний левый угол фильтра спилен, указывая его правильное положение в металлическом держателе.

5.7.8 В описании стандартного образца должна быть приведена примененная процедура стерилизации.

5.7.9 В описании стандартного образца должны быть заданы тип, материал, способ запирания, атмосфера контейнера и/или упаковки.

5.7.10 Должны быть приведены условия хранения закрытого контейнера, например температура, влажность, освещенность. Должны быть установлены степень нестабильности в предписанных условиях и частота проверок стабильности материала в течение срока действия (см. 5.9.4). Должно быть указано, имеет ли материал ограниченную стабильность после открытия контейнера.

Примечание — Такие стандартные образцы обычно поставляются в запечатанных блоках.

5.7.11 В описании стандартного образца должны быть идентифицированы системы качества, которым следовали в процессе производства, обработки, хранения, распространения стандартного образца, например в соответствии с [4]—[6].

5.7.12 Должен быть установлен всякий риск, связанный со стандартным образцом или его применением, и детализированы меры безопасности (см. 5.2).

5.8 Специфические характеристики

5.8.1 Характеристики стандартного образца, влияющие на любую величину, для которой приведено значение, должны быть описаны, по меньшей мере, информацией, которая задана в соответствии с 5.8.2—5.8.12.

5.8.2 При возможности молекулярный состав или биологическая функция каждого существенного компонента должны быть установлены в соответствии с 4.3.

5.8.3 Должна быть указана величина, которой приписано значение.

5.8.4 Чистота основного компонента в «чистом» стандартном образце должна быть установлена как массовая, объемная доля, доля количества вещества или числовая доля. Должна быть установлена неизмененная биологическая активность потенциально нестабильного биологического компонента (аналита).

5.8.5 Матрица материала должна быть описана в соответствии с 4.2.5, перечисление b).

Примечание — Важной информацией для высушенных и лиофилизированных материалов является пропорция любого остатка растворителя, что должно быть указано в описании методики.

5.8.6 Измеряемая величина, для которой приведено значение, должна быть четко заявлена с указанием системы, компонента, рода величины и соответствующих спецификаций для каждого из них (см. 4.1).

5.8.7 Должны быть приведены данные относительно изученной степени коммутабельности (если применимо), например для каталитической концентрации ферментов.

5.8.8 Должен быть задан тип шкалы, в которой измеряется значение конкретной величины, то есть номинальная, ординальная, дифференциальная (так называемая интервальная) или шкала отношений.

Примечание — При необходимости должен быть приведен ряд возможных значений.

Пример — Проба стабилизированной крови может быть использована как стандартный образец для измерения разницы концентраций количества вещества связанных с основаниями групп («избыток оснований») в крови и, если требуется, в дифференциальной шкале (... – 4.2–4.1 ... – 0,1 0,0 0,1 ... 4,1 . . . 4,2 ...) ммоль/л; концентрация количества вещества иона карбоната водорода, измеренная в шкале отношений (0,0 0,1 0,2 ...) ммоль/л.

5.8.9 Должны использоваться единицы системы СИ (если возможно). При применении произвольных единиц в описании стандартного образца должны быть приведены их международно согласованные определения или определения, описанные данной методикой измерения.

5.8.10 Неопределенность измерения должна быть выражена как комбинированная стандартная неопределенность или интервал, рассчитанный из расширенной неопределенности с установленным уровнем доверительной вероятности.

Примечание — Компоненты неопределенности измерения вызваны негомогенностью материала и нестабильностью в процессе приписывания значения, аналитической вариацией между различными лабораториями, операторами, калибраторами измерительных систем, процедурами измерений и аналитическими сериями. Неопределенность включает в себя как систематические, так и случайные компоненты.

Пример 1 — Аттестованная образцовая сыворотка (№ 348 NN, восстановленная) — прогестерон, концентрация количества вещества с = (40,3 ± 1,0) ммоль/л; невзвешенная средняя и расширенная неопределенность, приведенная в интервале с уровнем доверительной вероятности 0,95.

Пример 2 — Аттестованная чистота определенного материала установлена как относительное содержание количества вещества (актуальное/теоретическое) = 0,9963 (0,9936; 0,9975); медиана (0,25- и 0,75-фрактиль).

5.8.11 Описывают прослеживаемость приписанного значения стандартного образца.

5.8.12 Обеспечение качества в лаборатории, определившей значение стандартного образца, должно быть подтверждено сличением с эталоном.

5.9 Подтверждение

5.9.1 Планирование организации эксперимента

Должно быть описано сертификационное исследование стандартного образца.

Примечание — Данное исследование зависит от природы стандартного образца и способа его применения. Как правило, его гомогенность и стабильность должны быть исследованы до приписывания ему значения. Необходимо также принять решение о максимально допустимой неопределенности измерения приписанного значения, потому что от этого зависит организация эксперимента.

5.9.2 Оценка гомогенности

Должны быть описаны исследования гомогенности стандартного образца как внутри пробы, так и между пробами.

Примечание — Дополнительные детали, включая статистическую обработку, см. [7].

5.9.3 Статистическая оценка результатов

Проводят статистическую оценку результатов, полученных при исследовании, и описывают метод оценки.

Примечание — Данные должны быть внимательно проверены в отношении их согласованности и выпадающих значений в соответствии с [8], а затем оценены в соответствии с [7] или с использованием альтернативных непараметрических методов.

5.9.4 Оценка стабильности

Процедура оценки стабильности должна быть описана с учетом национальных, региональных и местных правил, а результаты — представлены с соответствующей статистической обработкой.

Примечание 1 — Для стандартных образцов высшего порядка стабильность, предполагающая сохранность для применения сроком от 8 до 10 лет, является желательной целью. Часто возможно определить, за какой относительно короткий период времени (например несколько недель) происходит разрушение при помещении проб в различные температурные режимы, включая такие, при которых разрушение происходит быстрее, чем при предлагаемой температуре хранения.

Действие соответствующих влияющих величин на стабильность должно быть документировано.

Должна быть описана процедура измерения, включая ее калибровку и контроль точности.

Примечание 2 — Процедуры мониторинга стабильности стандартного образца на протяжении срока его годности включают в себя измерение характеристик величин через запланированные интервалы в течение времени использования стандартного образца, например измерение концентрации гемоглобина в плазме образцового препарата стабилизированной крови.

Пример — Флаконы с материалом хранились при температурах минус 20 °С, плюс 37 °С, плюс 45 °С и плюс 56 °С и измерялись в параллельных пробах после хранения в течение 110, 244 и 604 дней. Значимых изменений соответствующих значений по отношению к значениям проб, хранившихся при минус 20 °С (при такой температуре материал проявил стабильность по сравнению с пробой, хранившейся при ми-

нус 90 °С), не обнаружено статистически. Материал оказался достаточно стабильным. Стабильность проверяют на протяжении всего срока годности материала.

5.9.5 Приписывание значения

План эксперимента и референтной методики выполнения измерений, используемые для приписывания значения, должны быть описаны (см. также [7]).

Примечание — Значение данной величины может быть приписано на основе одной хорошо документированной методики измерения в одной лаборатории (см. 5.9.6). Однако во многих случаях лучшие результаты получают на основе привлечения в совместные исследования на высоком метрологическом уровне нескольких опытных лабораторий, если возможно, использующих разные методы и даже разные принципы измерения.

5.9.6 Значение и неопределенность измерения, приписанные с помощью одной методики выполнения измерений в одной лаборатории

Должна быть выбрана референтная методика выполнения измерений наивысшего метрологического порядка. Детали методики, включая бюджет неопределенности, должны быть описаны или приведены в ссылках для того, чтобы они могли быть воспроизведены в другой лаборатории.

Примечание 1 — Должен вестись рабочий журнал, в котором фиксируют своевременно внесенные поправки, записи об обслуживании оборудования, отчеты о подтверждении методики измерения и данные контроля.

В отчете также должны быть отражены следующие элементы эксперимента:

a) число повторных анализов в серии;
b) число серий;
c) интервал времени между сериями;
d) число различных операторов;
e) число различных измерительных систем, примененных для одной и той же задачи;
f) поставщики и номера партий реагентов.

Окончательный результат (результаты) и аттестованное значение (значения) должны сопровождаться соответствующими неопределенностями (см. 5.8.10).

Примечание 2 — Дополнительные детали методики см. [7], [8].

5.9.7 Региональное признание

В описании стандартного образца должны быть перечислены регионы, в которых он признан в качестве стандартного образца.

5.10 Предполагаемое использование

Должно быть заявлено предполагаемое использование стандартного образца (см. 4.2.1). Должны быть документированы известные ограничения пригодности, например, если значения измерения калибратора или контрольного материала, предполагаемых для использования в методике референтного измерения, требуют коррекции, отличающейся от применяемой к значениям нативного материала. Рекомендованная в описании стандартного образца статистическая обработка значений, полученных пользователем, должна быть указана для каждой предполагаемой функции стандартного образца, по крайней мере, в форме ссылки на источники в методической литературе.

Пример 1 — Неопределенность измерения калибровки может быть рассчитана из неопределенности калибровки, полученной с приписанным значением калибровочного материала, и среднеквадратического отклонения повторяемости методики измерения, с учетом числа измерений, полученных на калибраторе. Формулу для расчета см. [9].

Пример 2 — Для того чтобы проверить прецизионность процедуры измерения, выполняемой в лаборатории, число повторных измерений стандартного образца в качестве контрольного материала выбирается соответственно приемлемой вероятности ошибочного принятия или ложного отбрасывания серии. Оценка правильности проводится сравнением среднего значения полученных данных с приписанным значением с учетом неопределенностей измерения обоих значений. Может потребоваться исключение выпадающих значений. Формулу для расчета см. [9].

Пример 3 — При использовании стандартного образца для контроля правильности в каждой аналитической серии, включая четыре определения стандартного образца в качестве контрольного материала, может быть применено следующее контрольное правило: ни один результат не должен выходить за предел приемлемости ± 3 s. В этом случае систематическая погрешность 2 s определяется с вероятностью 0,55 и вероятностью ложного отбрасывания 0,01 (среднеквадратическое отклонение повторяемости процедуры измерения выражается символом s_r).

5.11 Инструкция по применению

5.11.1 Безопасность

Первый параграф инструкции по применению должен содержать предупреждение о необходимости соблюдать осторожность (см. 5.2). В инструкцию по применению должны быть включены соответствующие меры безопасности, касающиеся оборудования, материалов, проб и отходов.

5.11.2 Общие положения

Должна быть предоставлена детальная инструкция по применению, включающая в себя по меньшей мере следующую информацию:

a) требуемые условия хранения и стабильность стандартного образца после получения и открытия внешнего контейнера;

b) процедура открытия внутреннего контейнера;

c) подготовка пробы;

d) технология оттаивания и восстановления с последующим смешиванием;

e) процедура получения минимальной аналитической пробы и аналитической порции;

f) процедура измерения (рекомендуемая или обязательная);

g) требуемые условия хранения и стабильность стандартного образца после открытия внутреннего контейнера;

h) удаление оставшегося материала после использования.

5.11.3 Реагенты

Указанные в инструкции по применению реагенты должны быть идентифицированы.

5.11.4 Приборы

Должны быть перечислены приборы, необходимые для использования стандартного образца.

5.11.5 Среда

Если применение стандартного образца требует специальных условий окружающей среды, они должны быть указаны.

5.11.6 Измеряемые объемы

При необходимости в описании стандартного образца должна быть указана температура (для газов — давление), при которой (ом) измеряется объем. Разбавления, приготовленные путем добавления одного объема жидкости к другому, должны быть указаны следующим образом:

a) «разбавление $V_1 \rightarrow V_2$», если объем V_1 заданного раствора разбавлен, чтобы получить общий объем V_2 конечной смеси, например развести 25 мл $\rightarrow$ 1 л;

b) «разбавление $V_1 + V_2$», если объем V_1 заданного раствора добавлен к объему V_2 растворителя, например 25 + 975 мл.

Такие обозначения разбавления, как «V_1:V_2» или «V_1 /V_2», применяться не должны, поскольку они используются с разными значениями.

5.11.7 Восстановление лиофилизированного стандартного образца

Должны быть приведены детали восстановления.

Примечание — Лиофилизированные стандартные образцы — наиболее часто употребляемый в клинической лаборатории тип стандартных образцов.

5.11.8 Ссылки на патентованные изделия

Если в порядке исключения технические соображения оправдывают подготовку стандартного образца с использованием патентованных изделий, должны применяться положения, указанные в [10].

5.12 Поставщик

Должна быть приведена идентификация поставщика стандартного образца.

5.13 Библиография

Документы, содержащие дополнительную информацию, но не являющиеся необходимыми для применения стандартного образца для его предполагаемого использования, должны быть перечислены в библиографии к описанию стандартного образца.

Примечание 1 — Библиография может быть представлена в форме приложения (см. 5.14) и может включать в себя документы:

a) недоступные публично;

b) служащие только для информации;

c) служащие скорее для справок при подготовке описания стандартного образца.

Примечание 2 — Документы могут быть различного типа, например региональные и национальные стандарты, правовые акты, рекомендации международных или региональных научных организаций, статьи из научных журналов, руководства, стандарты производителей или информация о продукции, отчеты о межлабораторных испытаниях.

5.14 Приложения

Данные и информация, не включенные в основную часть отчета, должны быть приведены в приложениях.

Примечание — Допускается вносить в приложения:

a) данные о гомогенности (см. 5.9.2);

b) данные о приписывании значения (см. 5.9.5, 5.9.6);

c) библиографию (см. 5.13);

d) этикетки (см. раздел 6);

e) сертификат (см. раздел 7);

f) вложение в упаковку (см. раздел 8).

5.15 Данные о разрешении и пересмотре

Должны быть приведены данные относительно разрешения на данную публикацию описания стандартного образца и о любом предшествующем его издании (изданиях).

6 Маркировка

Этикетки на внутреннем и внешнем контейнерах должны соответствовать ЕН 375. Наименование продукта на этикетке должно быть приведено в соответствии с разделом 4.

7 Сертификат

Сертификат должен включать в себя пункты в соответствии с [3], а также:

a) идентификацию индивидуальной порции стандартного образца;

b) источники или происхождение стандартного образца;

c) метод приготовления стандартного образца;

d) транспортирование стандартного образца;

e) инструкцию по правильному обращению со стандартным образцом, включая условия хранения, срок годности, стабильность после откупоривания;

f) аттестованное значение и неопределенность для каждой измеряемой величины с числом принятых значений, полученных при испытаниях;

g) некоторые указания для статистической обработки;

Примечание 1 — Основные данные, полученные индивидуальными лабораториями, и методы, обычно упоминаемые в приложении или в отчете.

h) неаттестованные значения («рекомендованные значения», «указанные значения») и значения, полученные с помощью процедур низших метрологических уровней, во всех случаях с приведением оценок и мер неопределенностей;

i) использование значений для калибровки и контроля правильности (часто со ссылкой на полный отчет);

j) методы измерения, использованные при аттестации;

k) любые запланированные проверки стабильности;

l) имена оператора, ответственного специалиста и/или наименования лабораторий, участвовавших в испытаниях;

m) ссылку на заключительный отчет, содержащий всю информацию, относящуюся к описанию стандартного образца;

n) поставщика стандартного образца (если он отличается от аттестующего учреждения);

o) приложения (см. 5.14). Использование приложений не должно существенно увеличивать размер сертификата;

p) дату сертификации.

Примечание 2 — Сертификат должен выдаваться признанным метрологическим органом.

В сертификате должна быть приведена вся информация о происхождении, приготовлении и любых дополнениях к стандартному образцу, то есть не должно быть информации, опущенной по соображениям конфиденциальности.

8 Вложение в упаковку

В случаях если к стандартному образцу не прилагается сертификат, стандартный образец должен сопровождаться вложением в упаковку информационного материала. Вложение в упаковку должно содержать краткую версию полного описания стандартного образца, установленного в разделе 5, включая пункты, заданные в разделе 7 (если необходимо).

Приложение А
(справочное)

Образцы свойств, отличных от величин

А.1 Настоящий стандарт устанавливает требования к стандартным образцам высшего порядка. Каждое значение величины, приписанное такому образцу, предназначенное для использования с методиками измерений, находится в шкале различий или шкале отношений и выражается числовым значением, умноженным на единицу измерения (см. 4.1), и сопровождается значением неопределенности измерения.

А.2 Свойства, отличные от величин, также могут быть определены или воспроизведены образцами, но приписанные им значения не могут быть выражены числовым значением, умноженным на единицу измерения. Такие значения могут быть в ординальной (порядковой) или номинальной (квалификационной) шкале.

А.3 В ординальной шкале значения могут быть представлены словами или числами, выражающими размер соответствующих свойств. Эти значения могут быть использованы для ранжирования свойств, однако различия и отношения по шкале не имеют значения для сравнения. Примером может служить значение концентрации «3» или «повышенная», приписанные контрольному раствору для диагностических полосок, показывающих концентрацию альбумина в моче по пятизначной шкале (0, 1, 2, 3, 4 или «неповышенная», «сомнительно повышенная», «слегка повышенная», «повышенная», «сильно повышенная»).

А.4 В номинальной шкале значения могут быть выражены словами или терминами (наименованиями) без связи с размерами соответствующих свойств. Значения могут быть представлены в любом удобном или согласованном порядке. Примерами значений в номинальной шкале может служить ряд терминов типов лейкоцитов в контрольном мазке крови или ряд значений для групп крови.

А.5 Описание материалов высшего метрологического порядка для свойств, имеющих приписанные значения в ординальной и номинальной шкалах, должно полностью, насколько это возможно, соответствовать требованиям к стандартным образцам для величин, приведенных в настоящем стандарте. Исключения касаются:

- следующих изменений терминов:

а) «величина» — на «свойство», а также соответственно в комплексных терминах,

б) «измерение» — на «изучение», а также соответственно в комплексных терминах;

- технических изменений:

в) использование значений, например, описанных в А.3 или А.4;

г) имеющих неопределенность изучения, выраженную числом неправильно классифицированных фракций;

д) невозможности калибровать номинальную шкалу.

Примечание — Если понятие «стандартный образец» воспринимается только как материализация значений величин, то образцы, имеющие приписанные значения свойств в номинальной или ординальной шкалах, могут служить «образцами сравнения».

Приложение В
(справочное)

Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации международным стандартам

Таблица В.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ЕН 375:1992	*
ИСО 31:1992	ГОСТ 8.417—2002 Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин
* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном центре технических регламентов и стандартов.	

Библиография

[1] ИСО/МЭК Руководство 15:1977 — Свод принципов ИСО/МЭК по ссылкам на стандарты

[2] Русско-англо-французско-немецко-испанский словарь основных и общих терминов в метрологии. Л.К Исаев, В.В. Мардин. Москва, ИПК Издательство стандартов, 1998

[3] Руководство ИСО 31:1981 — Стандартные образцы. Содержание сертификатов и этикеток

[4] ИСО 9000:2000 — Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь

[5] ИСО 9001:2001 — Системы менеджмента качества. Требования

[6] ИСО 9004:2001 — Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению деятельности

[7] Руководство ИСО/МЭК 35:1989 — Аттестация стандартных образцов. Общие и статистические принципы

[8] ИСО 5725-2:1994 — Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений

[9] Руководство ИСО/МЭК 33:1989 — Использование аттестованных стандартных образцов

[10] Директива ИСО/МЭК Часть 2, 1992 — Методология для разработки международных стандартов, 2-е издание, Женева, 1992

УДК 64:003:054:006.354 ОКС 11.100 Р 20

Ключевые слова: изделия медицинские для диагностики *in vitro*; пробы биологического происхождения; стандартные образцы; маркировка; сертификат; образцы свойств, отличных от величин

Редактор *В.Н. Копысов*
Технический редактор *Л.А. Гусева*
Корректор *В.И. Варенцова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 18.04.2008. Подписано в печать 30.05.2008. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,80. Тираж 146 экз. Зак. 584.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
www.gostinfo.ru info@gostinfo.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.